Ein Beitrag zur Würdigung

der

Wirkung des Bromkalium.

Preisgekrönte Abhandlung

Behufs der Erlangung

der

Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie

unter dem Präsidium

von

Dr. Reinhold Köhler,

o. ö. Professor der Medicin und Director der Poliklinik in Tübingen,

vorgelegt

von

Friedrich Tobias Katz

aus Hochdorf.

Tübingen, 1871.

Druck von Ludwig Friedrich Fues.

Ein Beitrag zur Wirkung

der

Wirkung des Bromkalium.

Preisgekrönte Abhandlung

der

Medicinischen Fakultät

der

Hohen Eberhard-Karls-Universität

zu

Tübingen

von

Friedrich Theodor Weiss

aus Stuttgart.

Tübingen, 1871.

Druck von Ludwig Friedrich Fues.

Seinen

lieben Freunden und Collegen

Dr. Eugen Wittich,

Assistenzarzt an der Poliklinik in Tübingen,

und

Dr. Albert Zeller,

Assistenzarzt an der geburtshülflichen Klinik in Tübingen.

Seinen

lieben Freunden und Collegen

Dr. Eugen Wittich,

Assistenzarzt an der Poliklinik in Tübingen,

und

Dr. Albert Zeller,

Assistenzarzt an der geburtshülflichen Klinik in Tübingen

Die Veröffentlichung dieser Arbeit bietet mir eine willkommene Gelegenheit, allen meinen verehrten Lehrern an hiesiger Hochschule meinen aufrichtigen Dank für das mir während meiner Studienzeit erwiesene Wohlwollen auszusprechen.

Tübingen, im Juli 1871.

Die Veröffentlichung dieser Arbeit bietet mir eine willkommene Gelegenheit, allen meinen verehrten Lehrern an hiesiger Hochschule meinen aufrichtigen Dank für das mir während meiner Studienzeit erwiesene Wohlwollen auszusprechen.

Tübingen, im Juli 1871.

Die Veranlassung zu vorliegender Arbeit war eine von der medicinischen Facultät im Sommer 1869 gestellte Preisfrage, wornach mit Rücksicht auf die allgemeinen Streitfragen über die Wirkung des Bromkalium durch Versuche entschieden werden soll, inwiefern dessen sedative Eigenschaften der innern oder örtlichen Wirkung angehören. Eine von mir eingesandte Arbeit, welcher der Preis zuerkannt wurde, soll nun hier im Auszuge folgen.

Die Litteratur über die Anwendung und Wirkung des Bromkalium ist, obgleich dasselbe vor vier Decennien als Heilmittel kaum eine Beachtung fand, in so grossem Maasse angehäuft, wie kaum über ein anderes Mittel der Medicin. Die Ansichten über seine Wirkung jedoch gehen in extremer Richtung auseinander, denn während die Einen demselben in den verschiedensten Nervenkrankheiten die weitgehendsten Indicationen vindiciren, sind die Andern durchaus nicht begeistert von ihren Erfolgen. Eine derartige Divergenz der Ansichten in therapeutischen Dingen ist man gewöhnt und hat durchaus nichts Befremdendes, so lange man mit Mitteln operirt und operiren muss, deren physiologische Wirkung nicht genau bekannt ist.

In den ersten Zeiten seiner Anwendung wurde das Mittel sowohl innerlich als äusserlich in den verschiedensten Krankheiten ohne Indicationen angewendet: Hy-

pertrophie des Herzens, Unterdrückung des Monatflusses (Magendie), Erkrankungen der Drüsen und der Haut (Graf), Vergrösserungen der Milz (William). Hauptsächlich aber schrieb man ihm eine die Constitution verbessernde Wirkung zu, und benützte es bei scrophulöser und syphilitischer Dyscrasie. Wegen seiner chemischen Uebereinstimmung mit Jod wurde es auch in Krankheiten angewendet, welche sonst mit Jod behandelt wurden, wenn man von letzterem keine Wirkung mehr sah, oder die Patienten sich zu sehr daran gewöhnt hatten (Magendie). Von seiner Wirkung auf das Nervensystem ist hier nirgends die Rede.

Auch äusserlich fand es in Salbenform eine ausgedehnte Anwendung: gegen Verhärtung der Drüsen, Struma, scrophulöse Hodenanschwellung (Pourché); gegen Erkrankungen der Haut, selbst gegen Krätze und Hornhautverdunklung (Graf); gegen nässende bösartige Flechten (Prieger).

In den fünfziger Jahren fieng man an, die Wirkung auf das Nervensystem kennen zu lernen und der Einfluss auf dasselbe liess jene Indicationen ganz in den Hintergrund treten, während das Mittel als Antispasmodicum, Anticonvulsivum und Anästheticum bei bald allgemeinen, bald örtlichen Hyperästhesien und Hyperkinesen die ausgebreitetste Anwendung erfuhr. Man gab es ferner in jenen Krankheiten, wo uns die Arzneimittel meistens im Stiche lassen, oder wo nach Anwendung der verschiedensten Mittel des Arzneischatzes eine Linderung nicht eintrat. Es ist somit nicht zu verwundern, wenn das Bromkalium in allen Zuständen der Neuropathologie die ausgedehnteste Anwendung fand

und wenn dabei dies Resultat häufig negativ ausfiel, so erklärt sich diess daraus, dass die Basis der therapeutischen Beurtheilung, die Kenntniss der physiologischen Wirkung dieses Mittels, nach dieser Seite so wenig erforscht war.

Die ersten physiologischen Versuche machte Huette und Rames im Jahr 1850. Das Resultat beider stimmt im Wesentlichen überein. Nach ihnen tritt bei grossen Dosen (10 bis 15 Grammes) nach wenig Tagen Kopfschmerz, Schlafsucht, Betäubung und Stupor ein. Das Sehvermögen wird geschwächt, die Conjunctiva sclerotica anästhetisch, die Cornea bleibt empfindlich und die Iris beweglich.

Die Wirkungen auf den Verdauungstractus waren: die dem Bromkalium eigenthümliche Geschmacksempfindung, Kratzen im Schlund, Wärmegefühl im Magen, Steigerung des Appetits und dabei constant Verstopfung. Bei zu rasch steigenden Dosen: Gastralgie, Kolik, Diarrhoe. Die obern Partien des Verdauungskanals, namentlich das Zäpfchen, die Mandeln, die Wände des Pharynx sowie der Kehlkopfeingang werden weniger empfindlich, beziehungsweise anästhetisch, und können berührt werden, ohne dass Reflexbewegungen ausgelöst werden. Auf die Geschlechtssphäre übt es einen deprimirenden Einfluss und wird gegen Satyriasis und Pollutionen empfohlen.

Im Jahr 1866 veröffentlichte Voitin einen Aufsatz, worin er hinsichtlich der Wirkung des Bromkalium ganz mit Rames und Huette übereinstimmt. Häufig will er Störung der Articulation und bei grossen Gaben vollständige Aphasie beobachtet haben. Die hypnotische

Wirkung trat bei grossen Dosen auffällig zu Tage, und die Patienten befanden sich in einem Zustand von Betrunkenheit, die Bewegungen waren unsicher und schwankend, das Denkvermögen geschwächt, der Blick stier und die Pupille erweitert. Nicht selten traten an den verschiedensten Stellen der Haut verschiedene Ausschläge zu Tage, so Arnepusteln im Gesicht, dem Kopf und Rücken, Ecthymapusteln an den Gliedern und Erythem am Anus und der Vagina.

Laborde sagt nach seinen an Fröschen gemachten Experimenten: das Bromkalium hebe die Reflexthätigkeit im Rückenmark auf; es trete Tetanus und Collaps ein, welcher nach 30 bis 40 Minuten in Tod übergehe; das Herz schlage in normalem Rhythmus noch 2 bis 3 Stunden lang fort. Die Contractionsfähigkeit der Muskeln und peripheren Nerven sei bis kurz vor dem Tode erhalten.

Martin D'Amourette und Pelvet stehen dieser Ansicht entgegen, indem sie behaupten: das Bromkalium wirke nur durch seine directe Einwirkung auf das Gewebe, indem es die Function der sensitiven und motorischen Nerven, ebenso die der Muskeln vernichte; das Herz sterbe zuletzt ab; auch werde die Temperatur herabgesetzt.

Eulenburg und Guttmann leiten die Störungen der Motilität und Sensibilität von der Wirkung des Bromkalium auf das Cerebrospinalsystem ab. Die Muskeln und Nerven reagiren unmittelbar nach dem Tode normal, nur der Herzmuskel habe seine Erregbarkeit selbst für sehr starke Ströme eingebüsst.

Im Jahr 1869 veröffentlicht Lewizky seine Ver-

suche über die Wirkung des Bromkalium auf das Nervensystem und kommt zu dem Resultat, dasselbe vermindere die Reflexerregbarkeit durch seine Einwirkung auf das Rückenmark.

Aus dem Vorstehenden geht hervor, dass die Ansichten über die Wirkung des Bromkalium sehr verschieden sind, denn während die Einen sagen: es wirke blos bei innerer Anwendung durch seinen Einfluss auf die Nervencentra, — auf das Cerebrospinalsystem (Guttmann), indem es die Thätigkeit desselben modificire auf das Rückenmark (Lewizky), indem es die Reflexthätigkeit vermindere —; behaupten die Andern, es wirke nur durch den unmittelbaren Contact mit den Geweben, indem es ihre Function beeinträchtige und die Nerven zur Perception äusserer Reize unfähig mache, beziehungsweise Anästhesie erzeuge (Martin D'Amourette und Pelvet).

Um nun diese Widersprüche zu lösen, beziehungsweise die physiologische Wirkung des Bromkalium aufzuhellen, machte ich eine Reihe von Versuchen theils an Menschen, theils an Thieren, welche sich unter folgende Gruppirung bringen lassen:

I. Lokale Anwendung.
   1) Beim Menschen.
   2) Beim Thiere.

II. Innere Anwendung.
   1) Beim Menschen.
   2) Beim Thiere.
      a) Beim Warmblüter.
      b) Beim Kaltblüter.

III. Versuche mit andern Salzen.
1) Mit Jodkalium.
2) Mit Bromnatrium.
3) Mit Bromammonium.
4) Mit Natrum bicarbonicum.

I. Lokale Anwendung.

1) Beim Menschen.

In allen Fällen, wo ich das Bromkalium bald als Gargarisma bald durch Bepinseln, bald durch Inhalationsapparate mit der Rachen- beziehungsweise der Kehlkopfschleimhaut in Berührung brachte, war eine anästhesirende Wirkung nicht zu bemerken. In einzelnen Fällen wurde die Empfindlichkeit im Gegentheil etwas gesteigert, in allen aber erleichterte es, wie jede andere Salzlösung, die Entfernung des Schleimes.

2) Beim Thiere.

Ich machte bei fünf Hunden und zwei Kaninchen Einträuflungen in das Auge. In sechs Fällen wurde eine Lösung 1:15 verwendet, wie sie Rothignol und Chambron benützen; in einem Fall war die Lösung concentrirter: 1:8.

Die Dauer der Versuche war in einem Fall 10 Tage, in vier je 14, und in zwei Fällen je 18 Tage. Die Einträuflungen wurden täglich je zweimal gemacht und jede dauerte in je einem Auge drei Minuten, d. h. ich liess die Lösung durch Abheben der Augenlider

mit der ganzen Schleimhautfläche drei Minuten lang in Berührung.

Die Thiere äusserten keinen Schmerz, sondern nur ein gewisses Missbehagen, die Gefässe der Conjunctiva wurden rasch injicirt, und stellten ein über die ganze Ausdehnung derselben verbreitetes Netz dar, welches seine grösste Dichtigkeit in dem Zeitpunkt erreichte, wo durch Anlegung der Augenlider und den Lidschlag die Lösung entfernt wurde. Die Intensität der Röthe hieng ab von der Concentration der Lösung und der Dauer der Einwirkung, war aber immer am grössten an den Umschlagstellen des Conjunctivalsackes. Nach Entfernung der Lösung fieng die Röthe an rasch abzulassen, so dass nach fünf Minuten die zwischen den radiär verlaufenden deutlich sichtbaren Gefässen befindlichen Anastomosen nur noch als äusserst feines Netz erkennbar waren, und nach 15 bis 30 Minuten jede hyperämische Erscheinung verschwunden war.

Bei sämmtlichen Versuchen war weder eine verminderte Empfindlichkeit, noch eine bleibende anatomische Veränderung die Folge. Sie stehen daher im Widerspruch mit der Ansicht jener Autoren, welche dem Bromkalium eine sedative Wirkung auf die Conjunctiva bei entzündlichen Zuständen, namentlich bei scrophulöser Conjunctivitis zuschreiben. Ein günstiger Einfluss auf derartige Zustände beruht gewiss nicht auf einer anästhesirenden Wirkung, sondern vielmehr darauf, dass der stärkere, künstliche Reiz eine rasch ablaufende Entzündung setzt.

II. Innere Anwendung.

1) Beim Menschen.

Erste Beobachtung.

Ich nahm bei vollem körperlichem Wohlbefinden unter genauer Controll des Pulses und der Temperatur, sowie der Schleimhäute des Auges, Rachens und Kehlkopfeingangs neun Tage lang täglich 4,00 Bromkalium. Der Puls, die Temperatur, die vegetativen Funktionen zeigten während der ganzen Zeit keine Veränderungen; dagegen traten schon am dritten Tage die Reflexerscheinungen im Auge, Rachen und Kehlkopf später ein, und blieben am sechsten ganz aus, ohne dass die anatomische Beschaffenheit dieser Schleimhäute eine sichtbare Veränderung erlitten hatte.

Zweite Beobachtung.

Herr N. aus X., 40 Jahr alt, wollte sich einen auf einem Stimmband aufsitzenden Polypen exstirpiren lassen, konnte aber trotz der langen Uebung, der er sich täglich im Krankenhaus unterzog, wegen der beim Einsetzen des Spiegels auftretenden Schlingbewegungen in Folge der grossen Reizbarkeit der Schleimhaut nicht operirt werden. Ich verordnete Bromkalium 15,00:180,00 täglich vier Löffel voll, und rieth, die Uebungen auszusetzen, weil ich so sicherer dann bei Wiederbeginn der Uebungen die Wirkung des Mittels von unparteiischer Seite constatiren lassen wollte. Am 5ten Tage, nachdem 22,0 Bromkalium verbraucht waren, rieth ich, die Uebungen wieder aufzunehmen, und das Resultat war die Erklärung, dass er jetzt operirt werden könne.

Dritte Beobachtung.

U., ein Mediciner, seit langer Zeit an einer *Pharyngitis granulosa* leidend, welche täglich zu Brechbewegungen Veranlassung gab, nahm acht Pulver à 1,00 Bromkalium in vier Tagen, worauf die Choanen und der Eingang des Kehlkopfes ohne Reflexerscheinungen abgetastet werden konnten. Das tägliche Erbrechen hatte vollständig aufgehört, und stellte sich erst nach vier Wochen wieder ein. Die Conjunctiva zeigte eine deutlich verminderte Empfindlichkeit. Weitere drei Beobachtungen lieferten dasselbe Resultat.

Diese sieben Beobachtungen zeigen, dass Bromkalium in täglichen Dosen bis zu 4,00 das Befinden eines Gesunden durchaus nicht alterirt, dass weder die Temperatur, noch der Puls sich verändern, dass der Appetit nicht nur nicht gestört, sondern meist etwas gesteigert wird. Der Stuhl wurde in allen Fällen etwas retardirt, nie trat Diarrhoe und nur in einem Fall ein leichtes Bauchzwicken ein. Die Diurese war in keinem Falle deutlich gesteigert.

Um eine Anästhesie im Rachen, Pharynx und Kehlkopf zu erzeugen, ist immer ein mehrtägiger Gebrauch nöthig und sind hiezu je nach der Individualität 18,00 bis 24,00 Bromkalium erforderlich. Die therapeutische Wirkung tritt früher und bei geringerer Dosis ein, indem bei der dritten Beobachtung 8,00 genügten, um einen therapeutischen Affect von vierwöchentlicher Dauer hervorzurufen.

2) Bei Thieren.

a) Beim Warmbluter.

α) Innerlich.

Ein sechs Wochen altes Hündchen erhielt täglich Injectionen in den Magen, wobei der Puls, die Temperatur und Athemfrequenz genau controlirt wurden.

Versuchszeit.		Dosis.	Temperatur.	Puls.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
I.	Morgens	0,24	39	192	52	
	Mittags	0,24	39	192	52	
II.	Morgens	0,24	39	192	52	
	Mittags	0,24	39,1	192	52	
III.	Morgens	0,24				
	Mittags	0,24	39,1	192	52	
IV.	Morgens	0,24	39,0	192	52	
	Mittags	0,58	39,1	192	52	Das Thier hat sehr viel Durst, läßt viel Urin; Appetit gut, Verdauung normal.
V.	Morgens	0,66	39,4	192	52	Conjunct. sceler. unempfindlich.
	Mittags	0,66	39,1	192	52	
	Abends	0,66	39,1	184	54—56	
VI.	Morgens	0,66	39,4	184	52	
	Mittags	0,66	39,1	184	52	
VII.	Morgens	0,66	39,1	192	52	
VIII.	Morgens	0,66	39,4	192	52	
	Mittags	0,66	39,4	192	60	
	Abends	0,66	39,1	192	60	

Versuchszeit.		Dosis.	Temperatur.	Puls.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
IX.	Morgens	0,80	39,6	200	60	Hund sehr matt, sehr schläfrig, Bewegungen unsicher.
	Mittags	0,80	39,5	200	60	
X.	Morgens	0,80	39,5	192	58	
	Mittags	0,80	39,3	192	58	
XI.	Morgens	0,80	39,4	192	60	Hund schläft sehr viel, hat einen starken Nasenkatarrh u. hustet sehr viel.
	Mittags	0,80	39,3	192	60	
XII.	Morgens	1,80	39,4	192	60	Begegungen, besonders der hintern Extremitäten, sehr unsicher.
	Mitt. 2 Uhr	1,00	39,4	192	60	
	„ 3 Uhr	1,00				
	„ 4 Uhr	1,00				
	„ 5 Uhr	1,00				
	Abends 8 U.	1,00				
	„ 9 U.		39,7	272	46	Puls sehr klein und fadenförmig.
XIII.	Morgens	2,00	39,7	272	60	Die Symptome von gestern gesteigert, um 6 Uhr Abends Tod.
	Mittags	1,00	39,5	272	60	

Sectionsbefund.

Herz dilatirt mit dunkeln Blutcoagulis gefüllt, reagirt nicht mehr auf die stärksten Ströme des Dubois-Raymondschen Electromotors.

Lunge und Luftröhre normal.

Magen in der Mitte zwischen Cardia und Pylorus eine fingerbreite, in circulärer Richtung verlaufende und die ganze Dicke der Schleimhaut durchsetzende Infiltration.

Diese Infiltration kam ohne Zweifel durch mechanische Reizung zu Stande, indem der scharfe Rand des abgeschnittenen und als Schlundrohr täglich in den Magen eingeführten Katheters genau bis zu dieser Stelle reichte.

Das Thier erhielt in 13 Tagen im Ganzen 22,80 Bromkalium, wovon auf den 12. Tag beinahe $^1/_3$, nämlich 6,80 Bromkalium fällt. Temperatur und Puls zeigten nur geringe Abweichungen, und die geringe Steigerung gegen das Ende kann man aus der partiellen Entzündung des Magens erklären, wodurch wahrscheinlich auch die Wirkung des Bromkalium auf das Herz mehr oder weniger modificirt wurde, so dass die Verlangsamung des Blutlaufs nicht so deutlich hervortrat, wie im folgendem Fall. Ein Sinken der Temperatur konnte während der ganzen Dauer des Versuches selbst drei Stunden vor dem Tode nicht constatirt werden.

Die vegetativen Funktionen waren nicht alterirt, nur manchmal zeigte sich ein grosser Durst, womit dann eine gesteigerte Urinsecretion verbunden war, welche sonst fehlte.

Die Empfindlichkeit der Conjunctiva war am 5. Tage verschwunden, dagegen traten erst am 9. Tage Bewegungsstörungen auf, welche nach kürzerer oder längerer Dauer wieder verschwanden. Nur am 12. und 13. Tage hielten sie ununterbrochen an und erreichten besonders am letzten Tage ihre grösste Höhe. Die Bewegungen waren unsicher, taumelnd; das Ziel wurde häufig verfehlt und die ausgeführte Bewegung war ungeschickt und nicht dem Zweck entsprechend.

Vierte Beobachtung.

Ein $^3/_4$ Jahr alter gut genährter Schnauzer, männlichen Geschlechts mit regelmässigem Puls (130 Schläge in der Minute) erhält in der Nahrung Bromkalium.

Den 5. Januar. Mittags 1 Uhr 2,00 und Abends 6 Uhr 2,00. Um 9 Uhr ist der Puls unregelmässig 5 bis 6 Schläge rasch hintereinander, dann aussetzend, 100 Schläge in der Minute.

Den 6. Januar. Morgens und Mittags je 2,00 viel Durst, viel Urin. Puls unregelmässig, 80 bis 88, schwer zu zählen. Abends weiter 2,00. Nach einer Stunde lässt der Hund müde und schlaff den Kopf hängen; die Bewegungen sind unsicher, jedoch nur circa eine Stunde lang.

Den 7. Januar. Morgens und Abends je 2,00 ohne eine andere auffällige Erscheinung.

Den 8. Januar. Morgens 2,00 ohne Symptome. Mittags Puls 130, hierauf 6,00 Bromkalium. Um 6 Uhr Abends Puls 90, unregelmässig, aussetzend, einige starke Schläge, dann 2 bis 3 kaum fühlbare. Um 8 Uhr weitere 6,00. Nachher heftiger Durst. Der Gang wird unregelmässig, taumelnd, es mangelt die Coordination und Synergie in den cooperirenden Muskeln. Nach einigen Schritten sinkt das Thier zu Boden mit vorn überhangendem Kopf, verharrt in jeder Lage, selbst in die Rückenlage gebracht, längere Zeit.

Den 9. Januar. Die Bewegungen sind noch deutlich gestört, der Hund schläft ausserordentlich viel. Puls 96. Mittags 6,00. Dieselben Erscheinungen wie gestern.

Den 10. Januar. Mittags 6,00 und Abends 4,00. Dieselben Erscheinungen wie am 8. Januar. Bis heute erschien täglich Eine, wenn auch etwas harte Oeffnung.

Den 11. Januar. Puls 80. Mittags 6,00. Abends keine weitere Dosis und keine Veränderung. Puls 80. Vergleicht man aber die Pulsation der *Arter. femoralis* mit den Herzcontractionen, so tritt eine auffällige Erscheinung zu Tage. Das Herz contrahirt sich nämlich 80 Mal in der Minute, jedoch nicht gleichmässig, sondern auf sechs meist gleichmässige Contractionen folgt eine stärkere, dann eine Pause u. s. f. An der Schenkelarterie dagegen kann man nur circa 40 mehr oder weniger deutliche Schläge zählen, die mehr oder weniger regelmässig auf einander folgen. Um $7^1/_2$ Uhr 6,00. Nach circa $1^1/_2$ Stunden wird der Hund äusserst unruhig, legt sich, steht auf, läuft umher, um sich gleich wieder zu legen. Dabei stösst er überall den Kopf an; seine Bewegungen sind schwach und unkräftig und oft kann er erst nach mehreren vergeblichen Versuchen seine Absicht erreichen.

Den 12. Januar. Herzcontractionen 80, Puls an der Schenkelarterie 56. Bewegungsstörungen noch vorhanden. Mittags 6,00. Die angegebenen Erscheinungen dauern fort. *Conjunctiva* unempfindlich. Ein eitriger Ausfluss kommt aus dem *Praeputium*. Abends 6,00. Keine weitere Veränderung.

Den 13. Januar. } 6,00 } Obige Erscheinungen bleiDen 14. Januar. } 6,00 } ben. Oeffnung fehlt.

Den 15. Januar. Morgens und Mittags je 6,00. Die Erscheinungen bestehen fort. Harte Oeffnung von abscheulichem Geruch.

Den 16. Januar. Puls 68. Der Hund liegt den ganzen Tag still, ohne sich um seine Umgebung zu kümmern. Abends 6,00 als letzte Dosis.

Den 17. Januar. Die Störungen der Motilität haben einen äusserst hohen Grad erreicht, so dass das Thier beim Gehen plump und hilflos umfällt. Die Augen sind entzündet, voll Eiter und beim Auswaschen nicht schmerzhaft, im Gegentheil kann die *Conjunctiva* ohne Reflexerscheinung berührt werden. Die Nase ist stark geschwollen und ein eitriger Ausfluss aus derselben vorhanden. Das Zahnfleisch ist geröthet, geschwollen, und ein stinkender Geruch kommt aus dem Munde.

Den 18. Januar. Der Hund schläft sehr viel. Appetit gering, Stuhl fest; Ausfluss aus Auge, Nase und *Praeputium* besteht fort. Unter- und Oberkiefergegend sind bedeutend geschwollen. Puls 100.

Den 19. Januar. Der Eiterausfluss aus Auge, Nase und *Praeputium* hat abgenommen. Die *Conjunctiva* noch geröthet und unempfindlich. Puls 100.

Den 20. — 23. Januar nehmen die Erscheinungen immer mehr ab. *Conjunctiva* noch roth und unempfindlich. Schwellung des Gesichtes verschwunden; Appetit gut; etwas Diarrhoe.

Den 25. Januar. Alle krankhaften Erscheinungen sind verschwunden. Der Hund hat sich vollständig erholt.

Dieser Hund hat innerhalb 12 Tagen 98,00 Bromkalium erhalten und liefert den deutlichen Beweis, dass das Mittel nicht jenen verderblichen Einfluss auf den thierischen Organismus hat, der ihm früher zugeschrieben wurde. Sein Einfluss auf das Herz tritt in besonders auffallender Weise hervor und war hier die schon von

Guttmann beschriebene Arhythmie desselben besonders deutlich ausgesprochen. Der verschiedene Befund bei genauer Controle der Herzcontractionen und der Arterienpulsation zeigt auf's Evidenteste, dass die Arbeitsleistung des Herzens bedeutend herabgesetzt ist, dass der Kreislauf verlangsamt und die peripheren Arterien weniger gefüllt sind.

Der Wechsel in der Störung der Motilität in diesem und im vorigen Versuch widerlegt die Behauptung von Rabuteau, dass die Bromüre sehr langsam eliminirt werden und bestätigt die von Guttmann aufgestellte gegentheilige Ansicht.

β) Subcutane Methode.

Eine mehr oder weniger concentrirte Lösung von Bromkalium in das subcutane Gewebe injicirt ruft bei Thieren äusserst lebhafte Schmerzäusserungen hervor. Obwohl nun eine allgemeine sedative Wirkung und eine solche auf das Herz durchaus nicht zu verkennen ist, so sind die Erscheinungen doch durch den örtlichen Process und die subjectiven Gefühle immer mehr oder weniger maskirt, und derartige Versuche kaum geeignet, richtige Schlüsse über die Wirkung des Mittels ziehen zu lassen.

Die Injectionsstelle ist stets sehr schmerzhaft, und es bildet sich an derselben ein mehr oder weniger grosser Abscess.

γ) Injectionen in den Pleurasack.

Von einigen Experimentatoren wurde eine concentrirte Lösung von Bromkalium in den Pleurasack injicirt

und die Erscheinungen, unter welchen die Thiere zu Grunde giengen, wie: weite Pupillen, beschleunigte Respiration, starke Orthopnoe, Convulsionen, Opisthotonus und Tod, als charakteristisch für das Bromkalium bezeichnet.

Meine Versuche beweisen, dass es nicht die Qualität des Salzes ist, welche die oben beschriebenen Symptome hervorruft, sondern die mechanische und chemische Wirkung solcher Eingriffe auf den thierischen Organismus. Ich wählte hiezu möglichst gleich grosse und gleich alte Kaninchen und injicirte

dem ersten Bromkalium
„ zweiten Bromnatrium
„ dritten Jodkalium
„ vierten Chlornatrium
„ fünften Kali carbonic.
„ sechsten Natr. sulfur.

} 1,25 : 5,00

und alle giengen kurz nach der Injection unter den oben bezeichneten Symptomen zu Grunde.

Bei sofortigem Eröffnen des Thorax stand bei allen diesen Thieren das Herz in Diastole und war für die stärksten Ströme des Dubois-Raymond'schen Electromotors nicht mehr erregbar, während die peripheren Nerven und Muskeln noch reagirten.

Bei Eröffnung der Pleura fand man die Seite der Injection mit Blut angefüllt; die Lunge nach hinten verdrängt, luftleer und beide Pleurablätter blutig infiltrirt; die andere Lunge lufthaltig und etwas ödematös.

Welchen Werth derartige Versuche zur Ermittelung der physiologischen Wirkung eines Mittels haben, ist leicht ersichtlich.

b) Bei Kaltblütern.

Erster Versuch.

Einem mittelgrossen Frosch werden 0,40 einer Flüssigkeit unter die Rückenhaut injicirt, welche $12^1/_2$ % Bromkalium enthält. Vor der Injection contrahirt sich das Herz 60 Mal.

2 Uhr 25 Min. Injection. Heftige Sprünge, Aeusserungen des Schmerzes.

2 Uhr 30 Min. Auf den Rücken gelegt, verharrt er in dieser Lage; die Füsse abgezogen, zieht er sie erst nach längerer Zwischenpause langsam an. Die Fortbewegung geschieht nicht durch Sprünge, sondern gleichsam durch Kriechen.

2 Uhr 35 Min. Starke Reize, wie Kneifen mit der Pincette, lösen an der hintern Extremität keine Reflexerscheinungen aus, dagegen an der vordern. Die *Membrana nictitans* kann leicht abgestreift werden, *Cornea* ist unempfindlich. Selbständige Bewegungen werden noch ausgeführt. Puls 44.

2 Uhr 45 Min. Die Zehen der vordern und hintern Extremität können ohne Reflexerscheinungen abgeschnitten werden. Puls 40.

2 Uhr 50 Min. Das Herz wird ohne Schmerzäusserung blossgelegt, und contrahirt sich noch 36 Mal in der Minute regelmässig.

2 Uhr 55 Min. Herzcontractionen sind zweifacher Art: auf eine starke Contraction folgt eine schwache Nachcontraction.

3 Uhr. Das Herz contrahirt sich 22 Mal, wird jedoch bei der Systole nicht ganz entleert.

3 Uhr 5 Min. Das Herz steht in Diastole still.

Mechanisch gereizt pulsirt es noch 3 Minuten à 20 Mal, um dann wieder in Diastole stehen zu bleiben. Auf wiederholte mechanische Reize erfolgen unvollständige Contractionen des Ventrikels.

3 Uhr 10 Min. Die Contractionen des Ventrikels haben vollständig aufgehört. Der Vorhof contrahirt sich noch schwach, ohne den Ventrikel vollständig zu füllen.

3 Uhr 12 Min. Alle Theile des Herzens stehen in Diastole. Keine Reaction bei Anwendung des elektrischen Stromes. Dagegen reagiren die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten noch bei einem Abstand der secundären Rolle von 4 Centimetern.

4 Uhr 40 Min. Die Muskeln sind noch bei einem Abstand der secundären Rolle von 2 Centimetern reizbar.

Nach 16 Stunden ist die Erregbarkeit sämmtlicher Muskeln verschwunden, während bei einem nicht vergifteten decapitirten Frosch die Reaction erst nach 72 Stunden erlischt.

Aus diesem Versuch ergibt sich: kurz nach der Injection eine Verminderung der Hautsensibilität, Unempfindlichkeit der *Cornea*, Toleranz gegen Rückenlage, allmählige Abnahme der Pulsfrequenz, welche je nach der Dosis nach kürzerer oder längerer Zeit in diastolischen Herzstillstand übergeht. Der Herzmuskel verliert unter allen queergestreiften Muskeln zuerst die Fähigkeit, sich auf die Einwirkungen des elektrischen Stromes zu contrahiren. Die übrigen Muskeln sind, selbst wenn auf mechanische Reize keine Reflexerscheinung mehr eintritt, noch functionsfähig und verlieren ihre Reactionsfähigkeit bei Anwendung des elektrischen Stromes erst einige Zeit nach dem Tode.

Dieser Versuch widerlegt die Ansicht von Martin D'Amourette und Pelvet.

Zweiter Versuch.

Zwei gleich grosse Frösche werden decapitirt und dem einen Bromkalium 0,05 unter die Rückenhaut injicirt. Vor der Decapitation contrahirt sich das Herz 88 Mal.

5 Uhr 30 Min. Decapitation und Injection.

5 Uhr 35 Min. Puls beim Injicirten 80, beim nicht Injicirten 88. Beide reagiren gleichzeitig beim Berühren mit SO_3 Lösung von 2 : 100; dabei sind die Bewegungen zweckmässig und die Coordination nicht gestört.

5 Uhr 45 Min. Puls beim Injicirten 60, beim nicht Injicirten 68. Beim Ersteren tritt die Reaction auf Hautreize langsamer und später ein.

6 Uhr. Puls beim Injicirten 40; Reaction vollständig verschwunden, keine beim Abzwicken der Zehen, keine beim Berühren mit concentrirter SO_3. Beim nicht Injicirten Puls 68, energische Reaction bei Berührung mit obiger SO_3 Verdünnung 2 : 100.

6 Uhr 15 Min. Beim vergifteten Frosch kein Herzschlag mehr fühlbar. Beim Eröffnen der Brust steht das Herz in Diastole still, reagirt bei mechanischen und elektrischen Reizen nicht. Beim nicht vergifteten Frosch Puls 68 und auf jeden Reiz energische Protestation.

Nach 18 Stunden reagirt der nicht injicirte Frosch noch heftig auf jeden Reiz. Bei Eröffnung der Brust contrahirt sich das Herz noch schwach, aber regelmässig.

Dieser Versuch lehrt, dass die Erscheinungen bei Bromkaliumvergiftung nicht von einer Affection der reflex-

hemmenden Setschenow'schen Centren abhängen, da dieselben nach der Decapitation und Entfernung des Grosshirns zu gleicher Zeit und in derselben Reihenfolge eintreten, wie beim nicht decapitirten Frosch.

Dritter Versuch.

Einem grossen Frosch wird die *Art. iliaca* unterbunden und dann 0,05 Bromkalium gelöst unter die Rückenhaut injicirt. Die Erscheinungen sind die beschriebenen und die Reflexerscheinungen verschwinden auf der unterbundenen Seite nur etwas früher als auf der andern.

Daraus geht hervor, dass das periphere Nervensystem intact bleibt, eine Behauptung, die auch dadurch gestützt wird, dass bei Durchschneidung des *Nerv. ischiadicus* bei einem vergifteten Frosch in dem von ihm versorgten Muskeln eine Contraction eintritt.

Es bleibt somit nur noch die Einwirkung auf das Rückenmark übrig; und um den reflexhemmenden Einfluss auf dasselbe experimentell nachzuweisen, vergiftete ich einen Frosch mit Bromkalium. Bei den ersten Erscheinungen injicirte ich ihm 10 Tropfen einer Strychninlösung (0,06 : 15,00). Zwei Minuten später treten die ersten clonischen Krämpfe auf. Nach 10 Minuten nur noch leichte Zuckungen. Die Glieder verharren in jeder Lage, in die sie gebracht werden, die Athembewegungen sind oberflächlich, unregelmässig; Puls 64. Nach 20 Minuten keine Reactionserscheinungen bei Berührung, keine beim Abzwicken der Beine. Bei Eröffnung der Brust pulsirt das Herz noch 64 Mal in der Minute regelmässig und kräftig. Nach 1½ Stunden noch 24 regelmässige

Contractionen. Nach 4½ Stunden noch regelmässige Herzaction, 16 Mal in der Minute, und erst nach 5 Stunden vollständiger Herzstillstand.

Ein anderer gleich grosser Frosch erhält dieselbe Quantität Strychninlösung unter die Rückenhaut ohne Bromkalium. 2 Minuten nachher clonische Krämpfe, heftiger Tetanus, welcher bei jeder leisen Berührung verstärkt wird. Nach 10 Minuten hören die Krämpfe auf und kehren nur bei Berührung zurück. Puls 36. Nach 20 Minuten Tod, Herz in Diastole. Mechanisch gereizt pulsirt es noch 32 Mal in der Minute. Nach weitern 4 Minuten hören die Contractionen vollständig auf.

Diese Versuche, deren Resultat ganz mit dem von Lewizky übereinstimmt, lassen wohl auch keine andere Deutung, als die von diesem Autor gegebene, zu, wornach der reflectorische Apparat des Rückenmarkes afficirt werden soll, oder richtiger, um zugleich auch eine Erklärung für die Störung der Motilität bei Warmblütern zu geben, welche allerdings meist bei Kaltblütern mehr in den Hintergrund tritt und bisweilen ganz fehlt, nimmt man mit Guttmann und Eulenburg an, dass in den centrifugal und centripetal leitenden Fasern des Rückenmarkes abnorme Widerstände eingeschaltet werden, wodurch die Uebertragung der Willensimpulse, beziehungsweise die excentrische Projection, sowie das Bewusstwerden äusserer, auf die peripheren sensiblen Nerven einwirkender Reize oder deren Uebertragung auf motorische Zellen, wodurch die Reflexe eingeleitet werden, erschwert, beziehungsweise aufgehoben wird.

III. Versuche mit andern Salzen.

1) Mit Jodkalium.

Einen grossen Frosch 0,05 Jodkalium in entsprechender Lösung unter die Rückenhaut injicirt, zeigt im Ganzen dieselben Symptome, wie bei derselben Dosis und derselben Anwendungsweise von Bromkalium; dagegen fehlt der deprimirende Einfluss auf das Herz. Dasselbe steht erst nach 2 bis 3 Stunden still und ist dann auf mechanische und electrische Reize noch contractionsfähig.

2) Mit Bromnatrium.

Frösche ertragen die doppelte und dreifache Dosis von der des Bromkalium. Die einzigen Erscheinungen sind Schmerz bei und nach der Injection. Eine Wirkung auf die Sensibilität und Motilität sowie eine Veränderung der Herzaction konnte nicht constatirt werden.

3) Mit Bromammonium.

Injectionen von 0,05 bis 0,11 rufen bei Fröschen zuerst Zuckungen, dann tonische Krämpfe, unter welchen die Thiere zu Grunde gehen, hervor. Der Einfluss auf das Herz ist kein so deutlich deprimirender wie beim Bromkalium, weder bei Warm- noch bei Kaltblütern. Zwei Grammes tödteten ein Kaninchen nach circa 16 Stunden, während bei den Versuchen mit Bromkalium bei der gleichgrossen Dosis die Kaninchen nie zu Grunde giengen.

4) Mit Kali carbonicum.

Bei einem an mir angestellten Versuch riefen zwei Dosen à 1,00 eine Pulsverminderung um acht Schläge in der Minute hervor, dabei zeigte sich Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Unlust zur Arbeit und Verminderung des Appetits.

Bei einem andern Versuch, wo ich zwei Dosen à 1,50 nahm, fiel der Puls schon nach $1^1/_2$ Stunden um 17 Schläge in der Minute; die Temperatur um 0,30° C. Dabei traten die angegebenen subjectiven Erscheinungen intensiver hervor.

Bei einem sechs Wochen alten Hündchen, das ich mit *Kal. carbonic.* vergiftete, sank die Temperatur um 8,00° C.; der Puls war nicht sicher zu controliren.

Resumé.

Das Bromkalium hat örtlich angewendet keine sedative Wirkung. Bei Anwendung auf die unverletzte Haut ruft es keine Veränderung hervor, dagegen bei Application auf die Schleimhäute des Auges, Rachens, Pharynx etc. erzeugt es je nach dem Grade der Concentration und der Dauer der Einwirkung rascher oder langsamer vorübergehende Veränderung in der Füllung der Gefässe und der Schleimproduction, nie aber eine Verminderung des Gefühls, beziehungsweise Anästhesie im Gegentheil eine etwas gesteigerte Empfindlichkeit. Direkt auf das Gewebe applicirt erregt es, je nach dem Concentrationsgrade, mehr oder weniger heftige Entzündung selbst mit Uebergang in Eiterung und Abscessbildung.

Bei der innerlichen Anwendung tritt die sedative Wirkung auf die Reflexthätigkeit, die Schleimhäute des Auges, Rachens, Pharynx, Kehlkopfs deutlich hervor. Eine ähnliche Wirkung auf die Schleimhaut des Genitalapparates konnte nicht mit Sicherheit constatirt werden, ist aber bei dem Einfluss des Bromkalium auf das Rückenmark wahrscheinlich. Auch glaube ich, dass man das constante Auftreten der Verlangsamung des Stuhls von einer verminderten Empfindlichkeit der Schleimhaut, des Darmkanals, welche ihrerseits die Ursache zu Verminderung der peristaltischen Bewegung wird, ableiten kann. Selbst bei ziemlich grossen Gaben wird der Appetit nicht nur nicht gestört, sondern meist verbessert.

Die toxischen Erscheinungen: Eingenommenheit des Kopfes, erschwertes Denken, Schlafsucht, Störung der Motilität etc. treten erst bei Gaben von 15,00 täglich nach vier bis sechs Tagen auf und verschwinden beim Aussetzen des Mittels in kurzer Zeit. Die Wirkung des Bromkalium stimmt weder mit der von Bromnatrium, noch der der Kalisalze überein.

Das Bromnatrium entspricht in seiner Wirkung mehr dem Chlornatrium, und nie trat weder bei Warm- noch bei Kaltblütern eine Wirkung auf das Herz oder auf das Nervensystem selbst bei doppelter und dreifacher Dosis ein, sondern nur die Symptome einer gesteigerten Zufuhr von Kochsalz. Die Kalisalze bringen schon in relativ kleinen Dosen eine Verminderung des Pulses und der Temperatur hervor. Sie haben auf die Magen- und Darmschleimhaut einen verderblichen Einfluss und erzeugen Katarrh und Erosionen der Schleimhaut: Erscheinungen, welche selbst bei viel grösseren

Dosen von Bromkalium nie beim Menschen beobachtet werden. Schon bei zwei Dosen à 1,50 *Kal. carbonic.* sank mein Puls um 17 Schläge, während ich nie eine Veränderung desselben selbst bei Dosen 4,00 bis 8,00 Bromkalium beobachten konnte, und bei allen Versuchen nie eine Temperaturerniedrigung nachgewiesen werden konnte.

Die specifische Wirkung des Bromkalium aber auf Aesthesie der obgenannten Schleimhäute trat bei Gebrauch von diesen Mitteln nie auf.

Der Unterschied der Wirkung des Bromkalium von der des Jodkalium und Bromammonium tritt bei Versuchen an Kaltblütern deutlich zu Tage, dagegen fehlen mir Versuche an Menschen und Warmblütern und muss ich mich desshalb jeden Urtheils hierüber enthalten.